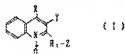


吸、白血球、リンパ球などに存在する酵素であり、多価飽和脂酸塩（特にアラキドン酸）をヒドロペルオキシ酸へ変換する酵素である。リポキシゲナーゼによるヒドロペルオキシ基のアラキドン酸への導入部位は、5位、8位、9位、11位、12位、15位に集中している。例えば血小板等にも多く存在するリポキシゲナーゼはアラキドン酸の12位をヒドロペルオキシ化する酵素（12-リポキシゲナーゼ）であり、白血球は、5-リポキシゲナーゼと15-リポキシゲナーゼの存在が報告されている。リポキシゲナーゼによりアラキドン酸より生成するヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸は不安定で、ヒドロキシエイコサテトラエン酸へと変換される。リポキシゲナーゼによって生成するこれらの脂酸塩は、それ自身、例えば白血球や大動脈中膜浸潤細胞の生理作用などの生理作用を示すが、それらは更に体内内で代謝されて種々の生理作用を有する代謝産物を生成することが最近明らかにされた。例えばアラファラシトを起したネオモットの肺炎や喘息患者の痰の細胞で作られた、脂質アラノ酸をゆっくりに強く収縮させる力があり、長い間喘急の原因物質と目されていた *slow reacting substance of anaphylaxis*

問題点を解決するための手段

リボキシゲナーゼ代謝産物に起因する疾患に
対する予防治療剤を探索した結果、式(1)



式中、Xはヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、非置換もしくは置換アールキルチオ、または非置換もしくは置換アールカルチオ、Yは水素原子又はハロゲン原子、R₁は炭素数3以上のアールケン又はアールケニレン、Zはヒドロキシメチル、低級アルキルチメチル、非置換もしくは置換アールメキシメチル、ナトリウミドピラニルオキシメチル、ナトリウミドピラニルオキシメチル、非置換もしくは置換アリアルニルホニルオキシメチル、低級アルキルチゾナル、非置換もしくは置換アールチゾナル、低級アルキルニルメチル、非置換もしくは置換アリアルニルメチル、非置換もしくは置換アリアルニルメチル、低級アルキルニルメチル、非置換もしくは置換アリアルニルメチル、アミンメチル、-CH₂NHR₂(式中、R₂は低級アルキル、非置換もしくは置換アールキル)、又は起亜硫酸もしくは塩化アリールである。-CH₂NH-

(SRS-)と略す。SRS-Aはロイコトリエン(leukotriene)C、D、E及びFを包含する。最近Saueonenら[Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 77, 2014(1980)]によりその化学経路と生合成経路が明らかにされ、アラキドン酸からリコキシゲナーゼを介して代謝生成することがわかった。このように、リコキシゲナーゼを介して代謝生成するヒドロロキシシエイコサトラン酸を初めとする各種過酸化物質、ヒドロキシエイコサトラン酸、ロイコトリエンB、SRS-A等は各種炎症、例えば呼吸器系(気管、気管支、肺組織)、血管系、消化系などの平滑筋を収縮したり、末梢血管の透過性などを増進、白血球や大動脈中膜平滑筋の遊走作用などを有し、血管支障、アレルギー性疾患(アトピー性皮膚炎、アレルギーなど)、循環器系疾患(脳梗塞や虚血性心疾患、虚血性脳症、虚血性脳障害、動脈硬化など)の原因となることや、炎症性疾患の原因となるケルカニンエーゼであることが報告されている。

發明が解決しようとする問題点

しかしながら、リザキシゲナーゼ代謝産物に起因する疾患に対して有効な化合物の研究は進展していない。

式(中)、 R_1 、 R_2 は低級アルキル、非環臭もしくは置換アルキル、又は非環臭もしくは置換アールである)、 $-C(R_1)(R_2)R_3$ (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は低級アルキル、非環臭もしくは置換アルキル、又は非環臭もしくは置換アールである。この場合の対イオンは酸のアニオン又はヒドロキシイオンである)、 $-C(R_1)_2$ (式中、 R_1 は水素原子、低級アルキル又はヒドロキシルである)、 $-CH(R_1)_2$ (式中、 R_1 は低級アルキルである)、イミノ $(=N)$ 、ヒドロキシイミノ $(=NH)$ 、又はハロゲン原子である)で置換される α -ノリノ $-N=C$ 結合を構築し(以下、化合物(1)という。他の式番号の化合物についても同様)およびその塩がポリベンゲナゼをきつめ強力に阻害す、その代謝産物の産生・放出を著しく抑制することにより、リポキシゲナーゼの代謝産物に起因する疾患の予防治療として有用であることが示された。

化合物(1)中、 $X=OH$ で定義される化合物は次式に示すごとく互変異性体として存在することも可能であり、当然本発明にはこれらの互変異性体も含まれる。



次に本発明をさらに詳しく説明する。

式(1)の各基の定義において、低級アルコキシル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルにいう低級アルキルは炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル等を含む。各基の定義において、アラルキルオキシ、アラルキルチオ、アラルキルにいうアラルキルとはアリール部がフェニル又はナフチルで、アルキル部が炭素数1~3のアルキル、例えばメチル、エチル等をいう。又、各基の定義において、アリールオキシ、アリールチオ、アリールスルホニル、アリールにいうアリールとはフェニル又はナフチルをいう。又、置換アラルキルオキシ、置換アラルキルチオ、置換アラルキル、置換アリールオキシ、置換アリールチオ、置換アリールスルホニル、置換アリールスルホニルチオ、置換アリールチオメチル、置換アリールスルフィニルチオ、置換アリールスルホニルメチル、置換アリールにいう置換基はアリール環上の置換基

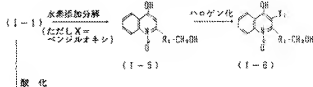
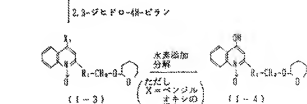
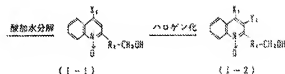
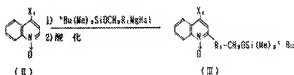
で低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン原子(塩素、臭素等)、ニトロ、セトロメチル等を含む。ここで低級アルキル、低級アルコキシは前記で定義したと同様な意義を有する。

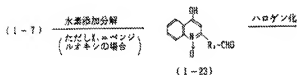
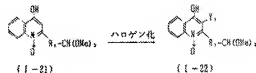
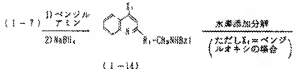
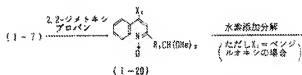
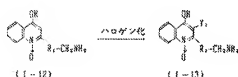
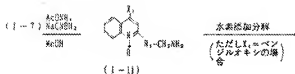
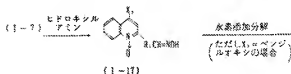
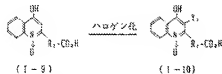
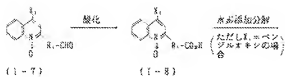
式(1)の各基の定義においてハロゲン原子は塩素、臭素、ヨウ素等を含む。R1にいう炭素数3~15のアルキレン、アルケニレンは直鎖状又は分枝状のものをいい、例えばトリメチレン、ペンタメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ドデカメチレン、トリデカメチレン、テトラデカメチレン、ペンタデカメチレン、プロベニレン等を含む。薬理活性の面から炭素数3~15のアルキレン、アルケニレンが好ましい。

化合物(1)が酸性化合物である場合には塩基性付加塩、塩基性化合物である場合には酸性付加塩を形成させることができる。酸性化合物の塩としては薬理的に許容される塩が好ましく、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、エタノールアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、ピペリジン等の有機塩基の塩が含まれる塩基性化合物の酸塩としては無機及び有機の酸塩が含まれる。このような酸塩は薬理

的に許容される塩が好ましく、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、タネン酸塩等が含まれる。

化合物(1)は以下の反応に示される方法により合成することができる。





(上記各式中、X₁はヒドロキシを修くX、すなわち、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、非置換もしくは置換アラルキルオキシ又は非置換もしくは置換アラルキルチオ、Y₁は水素を除くY、すなわちハロゲン原子、R₁は前記と同義である。R₂はハロゲン原子、たとえば塩素、臭素、ヨウ素である)

まず、化合物(Ⅱ)とグリニャール試薬〔¹Bu (Me)₃SiOCH₂R₁Na〕とマグネシウムから誘導とを反応させて化合物(Ⅲ)を製造する。

この反応はテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒中で、ほぼ室温又はそれ以下の温和な条件下に行うことができる。グリニャール試薬は化合物(Ⅱ)1モル当たり少なくとも約1モル、好ましくは約1.5〜約2モルの割合で使用するのが好都合である。反応終了後、存在しうる過剰のグリニャール試薬を例えば水を加えることにより分解した後、溶媒を留去し、得られる残渣を適当な不活性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素中に溶解し、化合物(Ⅲ)とほぼ等モル量又は若干過剰量の有機過酸化物、例えば過安息香酸、メタロール過安息香酸、過酢酸等で水浴下処理すること

とにより化合物(Ⅷ)が得られる。

得られる化合物(Ⅷ)はついでメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、アセトン等の溶媒中で塩酸等により室温にて加水分解反応に付す化合物(Ⅰ-1)が得られる。

ついで化合物(Ⅰ-1)を必要によりハロゲン化することにより、化合物(Ⅰ-2)を得ることができる。このハロゲン化は通常のハロゲン化剤例えばN-クロロスクシンイミド、N-ブroomsクシンイミド等を用い、意法に従って行うことができる。例えば、N-ハロスクシンイミドを用いてハロゲン化を行う場合には、化合物(Ⅰ-1)を適量の溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、あるいはジクロロメタン、クロホルム等のハロゲン化炭化水素中に溶解し、ほぼ等モル量のN-ハロスクシンイミドを加え、室温で攪拌することにより化合物(Ⅰ-2)に変えることができる。他方、化合物(Ⅰ-1)を適量の不溶性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素中に溶解し、化合物(Ⅰ-1)とほぼ等モル量又は若干過剰量のジヒドロピタン及び触媒量のp-トルエンスルホン酸あるいはD-カンファースルホン酸等の酸中で室温下処理することにより化合物(Ⅰ-3)

に変えることができる。また、X₁がベンジルオキシ基を表わす場合の化合物(Ⅰ-3)は追加の水素添加分解反応に付することにより化合物(Ⅰ-4)に変換できる。例えば化合物(Ⅰ-3)をメタノール、エタノール等の溶媒中でパラジウム-炭素、白金黒、ラネーニッケル等の水素添加触媒の存在下に常圧又は加圧下に室温にて水素で還元することにより化合物(Ⅰ-4)とすることができる。一方、X₁がベンジルオキシ基を表わす場合の化合物(Ⅰ-1)を上記したごとくして水素添加分解反応に付す化合物(Ⅰ-5)が得られる。化合物(Ⅰ-5)は必要により、上記したごとくしてハロゲン化すれば化合物(Ⅰ-6)が得られる。また化合物(Ⅰ-1)は適量の不溶性溶媒、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素中に溶解し、化合物(Ⅰ-1)とほぼ等モル量又は過剰量のピリジニウムクロクロマイドで室温にて酸化し、化合物(Ⅰ-7)に変えることができる。

さらに化合物(Ⅰ-7)はアセトン等の溶媒中に溶解し、氷冷下過剰量のジョーンズ試薬で処理することにより化合物(Ⅰ-8)に変換できる。化合物(Ⅰ-8)中、X₁がベンジルオキシ基である化合物は上記のごとき水素添加分解することにより

化合物(Ⅰ-9)とすることができ、さらに必要であれば化合物(Ⅰ-9)は上記したごとくしてハロゲン化することにより化合物(Ⅰ-10)とすることができる。

一方、化合物(Ⅰ-7)はメタノール、エタノール等の溶媒中で氷冷下触媒アノモニウム及びナトリウムシオバロハイドライドで処理することにより化合物(Ⅰ-11)に導くことができる。また化合物(Ⅰ-11)中、X₁がベンジルオキシ基である化合物は上記のごとき水素添加分解すれば化合物(Ⅰ-12)とすることができ、さらに必要であれば化合物(Ⅰ-12)は上記したごとくしてハロゲン化することにより、化合物(Ⅰ-13)とすることができる。

化合物(Ⅰ-7)はメタノール、エタノール等の溶媒中、室温にてベンジルアミンと処理した後、氷冷したナトリウムシオバロハイドライドで還元して化合物(Ⅰ-14)に変換することができる。化合物(Ⅰ-14)中、X₁がベンジルオキシ基である化合物は、上記と同様、水素添加分解して化合物(Ⅰ-15)とすることができ、さらに必要であれば化合物(Ⅰ-15)は上記したごとくしてハロゲン化して化合物(Ⅰ-16)とすることができ。

また、化合物(Ⅰ-7)は、メタノール、エタ

ノール等の溶媒中、室温にて塩酸ヒドロキシアルミンで処理して化合物(Ⅰ-17)とすることができ、化合物(Ⅰ-17)中、X₁がベンジルオキシ基である化合物は上記と同様、水素添加分解して化合物(Ⅰ-18)とすることができ、さらに必要に応じて化合物(Ⅰ-18)は上記したごとくしてハロゲン化して化合物(Ⅰ-19)とすることができ。又、化合物(Ⅰ-7)は適量の不溶性溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の溶媒中、p-トルエンスルホン酸、D-カンファースルホン酸等の酸塩基を用いて2,2-ジメトキシプロパンを加え、室温にて攪拌することにより化合物(Ⅰ-20)に変えることができる。化合物(Ⅰ-20)中、X₁がベンジルオキシ基である化合物は上記のごとき水素添加分解して化合物(Ⅰ-21)に導くことができ、化合物(Ⅰ-21)は上記したごとくハロゲン化して化合物(Ⅰ-22)とすることができ。

さらに化合物(Ⅰ-7)中、X₁がベンジルオキシ基である化合物は上記と同様、水素添加分解することにより化合物(Ⅰ-23)にすることができ、必要とあらば化合物(Ⅰ-23)を上記したごとくしてハロゲン化して化合物(Ⅰ-24)とすることができ。

取上述べたごとくして製造される化合物(1)、すなわち化合物(1-1)～(1-24)の化合物は追加の精製方法例えば再結晶、シリカゲル等のカラムクロマトグラフィー、抽出等の方法により精製することができる。

化合物(1)及びその塩はリポキゲンナーゼ活性を強力に阻害する。かかる化合物(1)及びその変形物に許容される塩はリポキゲンナーゼ代謝産物に起因する気管支喘息、種々のアレルギー症(アレルギー性鼻炎、じん麻疹等)、虚血性心疾患、高血圧症、虚血性脳障害、動脈硬化、炎症等の治療に有用である。そのために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決められるが、概ねもしくは経口(例、注射、塗布、吸入等)のルートにより、通常成人1日当たり化合物(1)として0.5～2.0mg/kgである。投与には、化合物(1)又はその塩自体をそのまま用いることもできるが一般には錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤等が挙げられる。また医薬組成物に使用される塩体としては、例えばタタース、デキストロス、シュクロース、ソルビトール、マンニトール、ブドウ糖、セルロース、シクロデキストリン、タルタ、でん粉、メチルセルロース、

ゼラチン、アラビヤガム、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、安息香酸ナトリウム、重碳酸水素ナトリウム、ステアリン酸アルミニウム、スズリノ酸マグネシウム、脂肪酸、植物油、白色ワセリン、流動パラフィン等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。本発明の組成物は、化合物(1)を0.01～85重量%含むことができる。

次に本発明の実施例、実施例を示す。

実施例1:

1-(1) 4-ベンジルオキシ-2-(1-1-ヒド
-ブチルジメチルシリルオキシ)ペン
シル)キノリン-N-オキシドの合成
7.5mmolの1-1-ヒドブチルジメチルシリル
オキシペンシルプロマイド及び7.5mmolのメ
グネシウムより精製したグリニエール試薬を4-
ベンジルオキシキノリン-N-オキシド5mmol
のテトラヒドロフラン溶液中に氷浴下にて滴下し、
調整にて1時間攪拌する。水を少量ずつ加え、試
薬を分解し、ついでクロロホルムで抽出し、希
を蒸去する。残液をメチレンクロライドに溶解し、
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え氷浴した5
mmolのメタクロル過安息香酸を加え30分攪拌

する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後希
を留去する。残液をシリカゲルカラム法により
精製すると無色油状物として標記化合物が得ら
れる(収率88.3%)。

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.35 (6H, s, Me12),
0.86 (9H, s, Me13), 3.14 (2H, t,
J=6Hz, ArCH₂), 3.61 (2H, t,
J=6Hz, -OCH₂), 5.30 (2H, s,
OCH₂-Ar), 5.76 (1H, s, ArH),
6.28 (1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz,
ArH), 6.87 (1H, dd, J=1.5Hz,
8Hz, ArH)

1-(2) 4-ベンジルオキシ-2-(1-1-ヒド
ロキシペンシル)キノリン-N-オ
キシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-1-ヒド
ブチルジメチルシリルオキシ)ペン
シル)キノリン-N-オキシド5mmolをメタノールに溶解し、これ
に10%炭酸水を加え室温にて3時間攪拌する。
溶液を留去後、残液をクロロホルムで抽出し、飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し、
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、希を留去する。
残液をシリカゲルカラム法により精製すると無色

結晶として標記化合物が得られる(収率88.4%)。
NMR (CDCl₃) δ (ppm): 3.12 (2H,
t, J=7.5Hz, ArCH₂), 3.60 (2
H, t, J=6Hz, -OCH₂OH), 5.30
(2H, s, OCH₂-Ar), 5.59 (1H, s,
ArH), 6.25 (1H, dd, J=1.5Hz,
8Hz, ArH), 6.79 (1H, dd, J=
1.5Hz, 8.5Hz, ArH)

実施例2:

実施例1と同様にして4-ベンジルオキシ-2-
(3-ヒドロキシプロピル)キノリン-N-オ
キシドが得られる。

NMR (CDCl₃+CD₃CO₂) δ (ppm): 2.40 (2H,
q, J=5Hz, CH₂-CH₂CH₂), 3.29
(2H, t, J=5Hz, Ar-CH₂-),
3.88 (2H, t, J=5Hz, CH₂OH),
5.49 (2H, s, -OCH₂-Ar), 5.98
(1H, s, ArH), 6.38 (1H, dd,
J=1.5Hz, 8Hz, ArH), 6.74 (1
H, dd, J=1.5Hz, 8Hz, ArH)

実施例3.

4-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシウンデンシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシウンデンシル)キノリン-N-オキシドをメタノールに溶解し、触媒として10%パラジウム-炭素を高い気圧下で接触還元する。触媒を濾取後溶液を留去し、エタノールから再結晶すると標記化合物が得られる(収率57.5%)。

NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ(ppm):
2.91 (2H, t, J=6 Hz, C₂H₂, Ar);
3.57 (2H, t, J=6 Hz, C₂H₂, OH);
5.35 (1H, s, ArH), 8.16 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH),
8.30 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH).

実施例4.

実施例3と同様にして4-ヒドロキシ-2-(3-(2-チトラヒドロピリニルオキシ)プロピル)キノリン-N-オキシドが得られる。

NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ(ppm):
2.34 (2H, q, J=6 Hz, -CH₂-C₂H₂-CH₂-),
2.90 (2H, t, J=6 Hz, Ar-C₂H₂-),
4.54 (1H, br, s

-O-C₂H₂-O-), 5.21 (1H, s, ArH),
8.14 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH),
8.29 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH)。

実施例5.

3-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシウンデンシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシウンデンシル)キノリン-N-オキシド10mmolをメタノール-クロロホルム(5:1)混合液に溶解し、N-ブロマスチンイミド10mmolを加え、室温にて1時間攪拌する。反応後溶液を留去し残渣をエタノールから再結晶すると、標記化合物が得られる(収率70.5%)。

NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ(ppm):
3.25 (2H, t, J=6.5 Hz, Ar-C₂H₂-),
3.91 (2H, t, J=6 Hz, C₂H₂, OH),
7.95 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH),
8.38 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH)。

実施例6.

4-ベンジルオキシ-2-(1-(2-チ

ラヒドロピリニルオキシ)ウンデンシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシウンデンシル)キノリン-N-オキシド5mmolをジクロロメタンに溶解し、触媒量のD-カンファースルホン酸、2,3-ジヒドロピラン6mmolを加え、室温にて3時間攪拌する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄した後、加水分解ナトリウムで乾留する。溶液を留去し残渣をシリカゲルカラム法により精製すると無色油状物として標記化合物が得られる(収率32.3%)。

NMR (CDCl₃) δ(ppm):
3.13 (2H, t, J=6.5 Hz, C₂H₂, Ar),
4.55 (1H, t, J=2 Hz, -O-C₂H₂-O-),
5.27 (2H, q, O-C₂H₂-Ar), 5.68 (1H, s, ArH), 8.27 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH), 8.23 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH)。

実施例7.

4-ベンジルオキシ-2-(1-ホルミルデンシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ヒドロキシウンデンシル)キノリン-N-オキシド5mmolを

ジクロロメタンに溶解し、ピリジニウムクロロクロマイド15mmolを加え、室温にて2.5時間攪拌する。反応液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を留去する。残渣をシリカゲルカラム法により精製すると無色油状物として標記化合物が得られる(収率73.2%)。

NMR (CDCl₃) δ(ppm):
2.40 (2H, t, J=8 Hz, C₂H₂, Ar),
3.16 (2H, t, J=8 Hz, C₂H₂, CHO),
5.31 (2H, s, O-C₂H₂-Ar), 5.70 (1H, s, ArH), 8.26 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH), 8.24 (1H, d, J=1.5 Hz, 8 Hz, ArH),
8.77 (1H, t, J=2 Hz, C₂H₂, O-).

実施例8.

4-ベンジルオキシ-2-(1-ホルミルデンシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(1-ホルミルデンシル)キノリン-N-オキシド5mmolをアセトンに溶解し、三酸化クロム及び硫酸、より調整したジエーノズ試薬10mmolを氷浴下に加え5分間攪拌する。反応終了後、水を加えクロロホルムにて抽出する。この溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶液を留去する。残渣をシリカゲル法

により精製すると無色結晶物として精製化合物が得られる(収率31.0%)。

NMR(CDC₂Cl₂) δ(ppm):

2.32(2H, t, J=6.5 Hz, C₂H₄Ar),
3.22(2H, t, J=8.0 Hz, C₂H₄CO₂H),
5.33(2H, s, OC₂H₄Ar), 6.76
(1H, s, ArH), 8.32(1H, dd,
J=1 Hz, 8 Hz, ArH), 8.83(1H,
dd, J=1 Hz, 8 Hz, ArH)。

実施例3

4-ベンジルオキシ-2-(11-アミノウンデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5 mモルをメタノールに溶解し、氷浴下にて酢酸アンモニウム50 mモル、ナトリウムナトリウムボロハイドライド15 mモルを加え1.5時間攪拌する。反応終了後、溶媒を留去しクロロホルムにて抽出する。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲル法により精製すると無色結晶物として精製化合物が得られる(収率21.5%)。

NMR(CDC₂Cl₂) δ(ppm):

2.80(2H, br, s, C₂H₄NH₂),

3.89(2H, s, NHC₂H₄Ar), 5.30
(2H, s, OC₂H₄Ar), 6.88(1H,
s, ArH), 8.26(1H, dd, J=1 Hz,
8 Hz, ArH), 8.95(1H, dd, J=
1 Hz, 8 Hz, ArH)。

実施例11

4-ベンジルオキシ-2-(10-(N-ヒドロキシミノデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5 mモルをメタノールに溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン5 mモルを加え室温にて3時間攪拌する。溶媒を留去し残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲル法により精製すると無色結晶物として精製化合物が得られる(収率72.9%)。

NMR(CDC₂Cl₂) δ(ppm):

2.15(1H, q, J=6 Hz, HCH=CH
N-), 2.30(1H, q, J=6 Hz,
HCH=CH=N-), 3.17(2H, t, J
=8 Hz, C₂H₄Ar), 5.31(2H, s,
OC₂H₄Ar), 6.71(1H, s, ArH)。

3.16(2H, t, J=8 Hz, C₂H₄Ar),
5.30(2H, s, OC₂H₄Ar), 6.71
(1H, s, ArH), 8.30(1H, dd,
J=1 Hz, 8 Hz, ArH), 8.85(1H,
dd, J=1 Hz, 8 Hz, ArH)。

実施例10

4-ベンジルオキシ-2-(11-(N-ベンジルアミノウンデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5 mモルをエタノールに溶解し、ベンジルアミン5 mモルを加え、室温にて2時間攪拌する。溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。溶媒を留去して得られる残渣をエタノールに溶解し、水酸化水素ナトリウム10 mモルを加え氷浴下で1時間攪拌する。溶媒を留去しクロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水炭酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲル法により精製すると無色結晶物として精製化合物が得られる(収率65.5%)。

NMR(CDC₂Cl₂) δ(ppm):

2.82(2H, t, J=6.5 Hz, NHC₂H₄),
3.15(2H, t, J=8 Hz, C₂H₄Ar),

8.28(1H, dd, J=1 Hz, 8 Hz,
ArH), 8.89(1H, dd, J=1 Hz,
8 Hz, ArH)。

実施例12

4-ベンジルオキシ-2-(11,11-ジメチルシクロンデシル)キノリン-N-オキシドの合成

4-ベンジルオキシ-2-(10-ホルミルデシル)キノリン-N-オキシド5 mモルをジクロロメタンに溶解し、炭酸量のD-カンファースルホン酸、2,2-ジメチルシクロパンを加え、室温にて3時間攪拌する。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去後、残渣をシリカゲル法により精製すると無色結晶物として精製化合物が得られる(収率70.8%)。

NMR(CDC₂Cl₂) δ(ppm):

3.15(2H, t, J=7 Hz, C₂H₄Ar),
3.86(8H, s, OMeX2), 4.38
(1H, t, J=5 Hz, C₂H(OMe)₂),
5.32(2H, s, OC₂H₄Ar), 6.71
(1H, s, ArH), 8.30(1H, dd,
J=1 Hz, 8 Hz, ArH), 8.87(1H,
dd, J=1 Hz, 8 Hz, ArH)。

実例例13-20.

前記実施例1, 3と略称にして下記第1表に示す化合物が得られる。

第1表

実施例	化合物名	NMR δ (ppm)
13	4-ヒドロキシ-2- - (11- ナトリウムロビタニ ルオキシ) プロピル キノリン-N-オキ シド	CDC ₂ 2, 2.12 (2H, t, J=7.5Hz, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.23 (2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 4.54 (1H, br, s, -OCH ₂ -), 5.25 (2H, s, OCH ₂ Ar), 6.75 (1H, s, ArH), 8.22 (1H, d, J=1.5Hz, 8Hz, ArH), 8.75 (1H, d, J=8Hz, ArH)
14	4-ヒドロキシ-2- - (11- ナトリウムロビタニ ルオキシ) ワンデル キノリン-N-オキ シド	CDC ₂ 2, 2.43 (2H, t, J=7Hz, CH ₂ Ar), 4.58 (1H, br, s, -OCH ₂ -), 5.59 (1H, s, ArH), 7.17-8.32 (4H, m, ArH)
15	4-ヒドロキシ-2- - (10- カルボキシ ンデル) キノリン N-オキシド	CDC ₂ 2, 2.39 (2H, t, J=7.5Hz, CH ₂ CO ₂ H), 2.95 (2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 5.36 (1H, s, ArH), 7.4-8.40 (4H, m, ArH)

実施例	化合物名	NMR δ (ppm)
16	4-ヒドロキシ-2- - (11- ナトリウム ンデル) キノリン N-オキシド	CDC ₂ 2, 2.99 (2H, t, J=7.5Hz, CH ₂ CH ₂), 3.25 (2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 7.18 (1H, s, ArH), 7.77-8.60 (4H, m, ArH)
17	4-ヒドロキシ-2- - (11- ナトリウム ンデル) キノリン N-オキシド	CDC ₂ 2, 2.50 (2H, br, s, CH ₂ CH ₂ Ar), 2.72 (2H, disc t, J=7.5Hz, ArCH ₂), 3.93, (2H, s, CH ₂ Ar), 5.85 (1H, s, ArH), 7.99 (1H, d, J=8Hz, ArH), 8.17 (1H, d, J=8Hz, ArH)
18	4-ヒドロキシ-2- - (10- ナトリウム ンデル) キノリン N-オキシド	CDC ₂ 2, 2.15 (2H, t, J=5Hz, CH ₂ CH ₂ Ar), 2.09 (2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 5.45 (1H, s, ArH), 6.68 (1H, t, J=5Hz, CH=), 7.35-8.40 (4H, m, ArH)

実施例	化合物名	NMR δ (ppm)
19	4-ヒドロキシ-2- - (11- キノリン ンデル) キ ノリン-N-オキ シド	CDC ₂ 2, 2.49 (2H, t, J=8Hz, CH ₂ Ar), 3.38 (6H, s, OMeK ₂), 4.42 (1H, s, J=8Hz, CH ₂ CH ₂), 6.04 (1H, s, ArH), 7.30-8.35 (4H, m, ArH)
20	4-ヒドロキシ-2- - (10- カルボキシ ンデル) キノリン N-オキシド	CDC ₂ 2, 2.40 (2H, t, J=8Hz, ArCH ₂), 2.81 (2H, br, s, CH ₂ CO ₂ H), 6.45 (1H, s, ArH), 8.10 (1H, d, J=8Hz, ArH), 8.30 (1H, d, J=8Hz, ArH), 9.77 (1H, t, J=2Hz, CH ₂)

実験例

第2表に示す試験化合物のミボキゲンナーゼに対する阻害作用を試験管内試験により以下に示す方法によって測定した。

白血球ミボキゲンナーゼに対する阻害作用の測定法:

B. A. Jakschikら (Biochim. Biophys. Res.

Commun., 95, 103 (1980)] の方法を改定して測定した。即ちラットの Lysosomal basophilic granulocyte (RBL-1, ATCC No CRL1378) 細胞を5-ミボキゲンナーゼ酵素源として用い、本細胞と試験化合物とを0.7mモル濃度カルシウム存在下0.07Mトリス塩酸緩衝液中で37℃, 5分間接触後、(1°C) -アラキドン酸20μモルを加えて37℃, 5分間反応させた。反応生成物を断片エチルノメタノール/0.2Mクエン酸 (30/1/1) で抽出してから薄層クロマトグラフィーで分離して (展開溶剤: 石油エーテル/エチルエーテル/酢酸, 50/50/1) 、生成物中の5-ヒドロキシ- 5, 10, 14 -エイコサテトラエン酸のスポットをかきとり、薄層シンチレーションカウンタで¹⁴Cを測定した。

その結果第2表に示すように、試験化合物は5-ミボキゲンナーゼの酵素に対して阻害作用を示すことが明らかになった。なお必知化合物W-755C、すなわち3-アミノ-1- (3-トリフルオロメチルフェニル) -2-ピロリジン塩酸塩と比較して示す。

表 2

化合物の 実施例No	5-リボキシゲナーゼ 阻害濃度(C ₅₀) (μM)	化合物の 実施例No	5-リボキシゲナーゼ 阻害濃度(C ₅₀) (μM)
2	2.7% #2	4	1.6% #2
13	11.5% #2	3	0.28
1-(2)	7.7% #2	14	0.16
6	20.0% #2	20	1.7
7	33.1% #2	15	2.7
8	27.3% #2	16	0.25
9	27.0% #2	17	0.27
10	32.4% #2	18	0.46
11	36.6% #2	19	0.19
12	37.2% #2	5	0.22
		BH-TSSC	4.0

*1 酵素活性を50%阻害するに要する化合物の濃度

*2 化合物濃度1 μMでの阻害率

発明の効果

化合物(1)及びその塩はリボキシゲナーゼ活性を強力に阻害し、リボキシゲナーゼ代謝産物に起因する炎症、例えば気管支喘息、様々なアレルギー等の治療・予防に有用である。

特許出願人 (102) 昭和薬工業株式会社
代表者 加藤 幹夫

